

ROLUL CELULELOR CAJAL ÎN ACTIVITATEA MOTORIE A CANALULUI DIGESTIV

A. SCORPAN, V. ISTRATI, N. PÎNZARI, A. SCURTU,
O. SĂRBU, Gh. CALIN, L. BÎNZARI

Rezumat. Celulele interstițiale Cajal (ICC) joacă un rol esențial în funcționarea normală a tractului gastrointestinal. Acestea sunt celule musculare netede modificate, cu rolul de a genera potențiale lente la nivelul tunicii musculare digestive și constituie pacemakere care controlează motilitatea ritmică a tubului digestiv (mișcările de peristaltism și segmentare). Rezultatul analizei literaturii de specialitate, cu referințe la anormalitatea ICC, se observa în diverse patologii cu afecțiuni ale motilității GI, care afectează persoane de orice vârstă, sex sau etnie. Mai mulți savanți din întreaga lume cercetează metode noi pentru corijarea acestor patologii, se dezvoltă ingineria farmacologică, metode de fizioterapie, dar care nu sunt soluții definitive. În ultimii ani, se pune accent pe posibilitate de a înlocui ICC fie prin metode biologice, transplantul celulelor STEM, dar care prezintă un risc, din cauza posibilității confirmate de a dezvolta GIST din celulele Cajal, fie prin metode artificiale, crearea unui pacemaker artificial.

Cuvinte-cheie: Celulele Interstițiale Cajal; pacemaker gastrointestinal; motilitatea tractului gastrointestinal; Telocite; tumorile stromale gastrointestinale.

Summary. The role of cajal cells in motor activity of digestive channel.

Cajal interstitial cells (ICC) play an essential role in the normal functioning of the gastrointestinal tract. These are modified smooth muscle cells, with the purpose of generating slow potentials in the digestive muscle tunic, and are pacemakers that control the rhythmic motility of the digestive tract (peristalsis and segmentation movements). The result of the literature analysis, referring to the ICC abnormality, is observe in various pathologies with conditions of GI motility,

which affect people by age, gender or ethnicity. Several scholars around the world are looking at new methods for correcting these pathologies, developing pharmacological engineering, physiotherapy methods, but not defining solutions. In recent years, emphasis has been put on the possibility of replacing ICC either by biological methods, STEM cell transplantation, but posing a risk, due to the confirmed possibility of developing GIST in Cajal cells, or by artificial methods, the creation of an artificial pacemaker.

Key-words: Cajal Interstitial Cells; pacemaker gastrointestinal; motility of the gastrointestinal tract; telocyte; gastrointestinal stromal tumors.

Резюме. Роль кажал клеток в моторике пищеварительного тракта.

Интерстициальные клетки Кахаля (ИКК) играют важную роль в нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта. Это модифицированные гладкомышечные клетки с целью генерирования медленных потенциалов в пищеварительной мышечной оболочке и кардиостимуляторы, которые контролируют ритмичную подвижность пищеварительного тракта (перистальтика и сегментарные движения). Результатом литературного анализа, относящегося к аномалии ИКК, является наблюдать при различных патологиях с нарушениями моторики ЖКТ, которые влияют на возраст, пол или этническую принадлежность людей. Несколько ученых по всему миру ищут новые методы для исправления этих патологий, развивают фармакологическую инженерию, методы физиотерапии, но не определяют решения. В последние годы упор делался на возможность замены ИКК биологическими методами, трансплантацией клеток STEM, но с риском, обусловленным подтвержденной возможностью развития GIST в клетках Кахала, или искусственными методами создания искусственного водителя ритма.

Ключевые слова: интерстициальные клетки Кахала; кардиостимулятор желудочно-кишечного тракта; моторика желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечные стромальные опухоли.

Scurt istoric

Santiago Ramon y Cajal (1852-1934), un ilustru medic, histolog, militar, profesor, director, savant, considerat tatăl neuro-științei moderne, laureat al premiului Nobel, împreună cu Camillo Golgi, pentru Medicină și Fiziologie în 1906. A identificat și a descris, prezența unor celule în stratul muscular al tractului gastrointestinal, pe care le-a denumit „neuroni primitivi”, bazându-se pe proprietățile acestora de colorare cu albastru de metilen și cromat de argint. Aceste celule au o acțiune directă reglatoare asupra contractilității musculaturii netede [11].

Mai târziu, Dogiel și Kolliker, susțineau că celulele descoperite de Cajal sunt celule ce provin din țesutul conjunctiv, fiind fibroblaști, pe care le-a denumit Celule Interstițiale a lui Cajal (ICC), denumire folosită și în ziua de astăzi. Proprietățile electrice ale acestor celule au fost dovedite de către Langton și al., Keith, autorul descrierii nodulului sino-atrial, a sugerat că aceste celule constituie „un sistem de pacemaker al mușchiului intestinal”, analog ca în mușchii inimii [11].

În perioada 1925-1965, sunt înregistrate mai multe lucrări controversate, savanții aveau opinii diferite ce țin de originea, funcția, distribuția și identificarea ICC. În 1970, odată cu dezvoltarea microscopiei electronice, multe mistere au fost elucidate, ICC au proprietățile celulelor musculare netede și caracteristici specifice pentru a îndeplini funcția de pacemaker intestinal. La începutul anilor 1980, aceste celule au fost din nou readuse în atenția gastroenterologilor de către Thunenberg și Faussone Pellegrini [10, 11].

Astăzi, ICC sunt obiectul de studiu a mai mul-

tor domenii medicale, atât prin a înțelege motricitatea gastrointestinală, elucidarea patogenezei diferitor tulburări de motilitate și implicarea acestora în dezvoltarea tumorilor interstițiale gastrointestinale.

Actualitatea problemei abordate

Principala funcție a aparatului digestiv este considerată funcția de digestie și asimilare a nutrienților proveniți din alimentele ingerate. Dar nu mai puțin importante sunt funcțiile motorie, evacuatorii, secretorie, imună incretorie, etc.

Motilitatea tubului digestiv este supusă controlului a mai multor factori reglatori, printre acestea, se identifică sistemul nervos intrinsec și extrinsec precum și sistemul umoral. Principalele tipuri de celule implicate în reglementarea funcției motorii gastrointestinale sunt neuronii enterici, ICC și celulele efectoare – miociții netezi [11, 28].

Activitatea motorie a aparatului digestiv, se modelează conform faza în care se afla tubul digestiv, în perioada de digestie tipul și numărul de unde motorii diferă de undele din faza interdigestivă. Această diferență se datorează faptului că în faza interdigestivă activitatea electrică a intestinului este determinată de starea funcțională a ICC, care deține rol de „pacemaker” al canalului digestiv. Celulele interstițiale Cajal, s-au dovedit a fi fundamentale pentru generarea și propagarea undelor electrice lente, care reglementează activitatea fazică contractilă a musculaturii netede gastrointestinale, precum și pentru medierea neurotransmisiei de la neuronii motori enterici celulelor musculare netede. Amplitudinea undelor lente este sub controlul factorilor locali, precum distensia și stimularea chimică intraluminală [11,21].

Afectarea celulelor Cajal duce la hipochinezie și hipotonie a intestinului, care provoacă constipații severe. La rândul său, afectarea funcției motorii a tubului digestiv declanșează stări patologice a întregului organism, cum ar fi autointoxicație datorită absorbției produselor toxice, dereglează absorbția microelementelor, vitaminelor, accelerând procesul de îmbătrânire a corpului. Constipațiile și obstrucțiile intestinale sunt cele mai frecvente plângeri a pacienților [15].

În baza cercetărilor populaționale în SUA, prevalența constipațiilor cronice este circa de 12-19%, femeile fiind afectate de două ori mai des decât bărbații. Statistică exactă nu este, deoarece nu toți pacienții se adresează la medic, majoritatea luptă desinestător cu această afecțiune. Administrarea laxativelor, schimbarea modului de viață, practicarea sportului ameliorează simptomele. Totuși tratarea formelor complicate ale acestei patologii rămâne un scop major a științei actuale [15]. Teza în cauză își propune o abordare cât mai completă prin studierea acestei problematice, descrise în literatura de specialitate pentru evidențierea aspectelor clinico-diagnostic, tratament și profilaxie.

Originea și embriologia celulelor interstițiale Cajal

Celulele interstițiale Cajal (ICC) sunt o rețea de celule specifice compusă din celule cu procesele descrise încă de către neuroanatomistul spaniol eminent al secolului XIX, S. Ramon y Cajal [10]. Sohal și al. (2002) au identificat că celulele VENT (Celulele tubului neural emigrate ventral) pot servi ca precursori ai celulelor Cajal [30]. Acum este larg acceptat faptul că celulele interstițiale Cajal sunt celule mezenchimale.

Deși, ICC sunt implicate în multiple tulburări motorii gastrointestinale, cuantificarea acestor celule a fost dificilă din cauza morfologiei variate, densității rețelelor regionale și deficitul de ansamblu. În același timp, ICC sunt pacemakeri interstițiali și celule probabil progenitoare ale tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) [31]. În ultimul timp, ICC au fost găsite și în alte țesuturi și organe, la care rolul lor rămâne încă de stabilit. Totodată considerăm că există încă multe puncte importante în studierea ICC.

Celulele interstițiale Cajal (ICC), includ mai multe tipuri de celule specializate din cadrul musculaturii tractului gastro-intestinal (TGI). Unele tipuri de ICC, joacă rol de pacemaker în musculatura TGI, în timp ce altele sunt implicate în modularea de neurotransmisie enterică [15, 33]. ICC ale plexului mienteric (MP), ICC intramusculare (IM), ICC al plexului muscular profund (DMP), acestea din urmă sunt trei tipuri de ICC cu rol diferit în motilitatea TGI [33]. Pentru a obține mai multe informații fiabile, cu privi-

re la momentul apariției a celor 3 tipuri de ICC, la fel și maturitatea, distribuția și densitatea lor se utilizează imunohistochimia C-kit [21]. Inițial, ICC au fost identificate în mușchii gastrointestinali ai șoarecilor de laborator cât și în culturi de celule primare, cultivate în prezența sau absența factorului celulelor stem (SCF) [21, 33].

Dovezi experimentale realizate pe animale sugerează idei precum că pacemakerii sunt coordonatori de activitate motorie intestinală și intermediari în controlul neuronal al motilității [24]. Studiarea comportamentului acestor celule în tractul gastro-intestinal uman, sănătos sau bolnav, ca un factor contributiv, oferă potențialul de a dezvolta noi abordări terapeutice pentru boli care au afectarea motilității intestinului.

O analiză a literaturii științifice, privind ontogeneza ICC, demonstrează că ICC-MP se găsesc în ilionul terminal de la 7-9 săptămâni de gestație, se diferențiază primele, urmate de cele din stratul muscular (ICC-IM) și mai apoi de ICC-DMP [10]. În luna a patra de gestație, precursorii a toate subtipurile de ICC C-kit-imunoreactive, care sunt implicate în motilitatea TGI sunt dezvoltate, dar diferențierea lor se verifica a fi incompletă la naștere [10]. Modelele motorii intestinale nu sunt bine dezvoltate la sugarii prematuri. Există ipoteza că anormalitățile motorii în intestinul nou-născuților (prematuri), pot fi asociate cu ICC slab diferențiate [10]. Ca urmare, putem afirma că ICC-MP, în ciuda absenței de ingestie alimentară sunt prezente și funcționale din perioada intrauterină la făt, ICC-IM apar în pre-termen de viață asigurând astfel neurotransmisia. ICC-DMP, celulele musculare netede și receptorii de întindere intestinali, încep să se diferențieze după naștere [10].

Caracteristica morfo-funcțională a celulelor interstițiale Cajal și metodele de identificare

În capitolul dat vrem să redăm câteva aspecte morfologice specifice pentru celulele interstițiale Cajal. Datorită microscopiei electronice, a fost posibilă descrierea detaliată a structurii și morfologiei ICC, această metodă pe parcursul a mai multor ani, a fost considerată standardul de aur pentru identificarea ICC.

Microscopia electronică de transmisie (TEM), evidențiază celule cu nucleul voluminos și întunecat, cu corpi denși; citoplasma abundentă, cu numeroase caveole; prelungiri citoplasmice lungi, neregulate, unele foarte subțiri; tendința la dihotomie a prelungirilor și aspectul de rețea, realizat de aceste prelungiri [10]. Raportul cu celulele musculare este indispensabil pentru diagnosticul pozitiv.

Celulele interstițiale preganglionare apar pe secțiunile microscopice ca celule ovale, triunghiulare sau neregulate. ICC din stratul muscular apar însă ca celule stelate [10]. Populația celulelor interstițiale din peretele intestinal este, din punct de vedere al localizării dar și morfologic, o populație celulară marcată de diversitate.

Odată cu dezvoltarea imunohistochimiei, s-a observat că ICC exprimă receptorul tirozinkinazic c-kit (CD117) [33], pentru factorul celulelor stem, ceea ce a făcut ca detectarea acestor structuri să fie mai simplă. CD34 a fost, de asemenea, utilizat, deși unii consideră că pozitivitatea CD34 se găsește doar în celulele fibroblast-like strâns asociate și nu în ICC. Studiile recente au indicat că ICC, de asemenea, se colorează pentru proteina genei tumorale Wilms WT-1 într-un model citoplasmatic, precum și pentru calretinină [24].

Expresia Kit nu este exclusivă pentru ICC și apare în alte câteva tipuri de celule, cum ar fi melanocitele, celulele hematopoietice, celulele germinative și celulele mastocitare. Recent, a fost propus un marker specific ICC, anoctamin-1 (Ano1) [33]. Ano1 este un canal activat de clorură de Calciu implicat în generarea unei electrice lente, prezentând astfel un rol important în peristaltismul TGI [33]. Prin urmare, etichetarea dublă a celulelor care utilizează Kit și Ano1, atunci când este cuplată cu morfologia celulară (TEM), se consideră a fi o abordare diagnostică mai sigură pentru toate tipurile ICC din TGI, decât utilizarea oricărui marker separat [9]. Altă posibilitate este, reacția de polimerizare în lanț (RT-PCR) pentru transcriptul genei *kit* și transcripția genei *TMEM16A* codificatoare a Ano1, pentru a verifica puritatea izolării ICC [33].

ICC sunt cunoscute prin exprimarea a mai multor tipuri de receptori care asigură medierea neurotransmisiei motorii; receptori de peptide, cum ar fi neurokininici (NK 3) [33], somatostatina, receptorii VIP [9], M2 și M3 receptorii muscarinici [9], și receptorii nucleotidici [2].

În ansamblu, posibilitatea de a colecta un număr mare de ICC uman selectate din TGI, ar putea oferi informații fundamentale și clinic relevante privind fenotipul și funcția ICC atât în ceea ce privește sănătatea, cât și boala.

Principii de clasificare a celulelor interstițiale Cajal

În literatura de specialitate, sunt descrise mai multe tipuri de ICC pe baza localizării (figura 1) [25] și funcției lor anatomice. În continuare redăm principalele tipuri de ICC, în raport cu clasificările găsite în studiile efectuate de savanți din întreaga lume. La

moment sunt descrise zece tipuri principale de Celule Interstițiale Cajal, după cum urmează:

1. Pogenitorul ICC, aceste celule se găsesc în stomac și intestin, ele au capacitatea de a completa ICC deteriorate sau pierdute [33];

2. ICC-MP, celule găsite în plexul mienteric. Sunt celule multipolare cu procese comunicante ce formează o rețea în jurul plexului mienteric în spațiul dintre straturile musculare longitudinal și circular [5];

3. ICC-CM, celule ce se localizează în stratul muscular circular. Această clasă de celule sunt în formă de arbore bipolar aliniate direcțional cu celule musculare netede din jur [3];

4. ICC-SEP, se găsesc în septurile de țesut conjunctiv [3, 25];

5. ICC-LM, aceste celule au fost identificate în stratul muscular longitudinal. Se aseamănă cu cele din stratul circular, însă sunt mai puțin numeroase [3];

6. ICC-IM, reprezintă o formă mixtă dintre ICC-CM și ICC-LM (IM = intramuscular), joacă un rol critic în neurotransmisia motorie între sistemul nervos enteric și celulele musculare netede. ICC-IM se găsesc în esofagul distal, stomac, pilor, intestinul subțire și cel gros [33];

7. ICC-MY, sunt celulele interstițiale Cajal localizate intermuscular, la nivelul stomacului (numai antrum), intestinul subțire, intestinul gros. Aceste celule multipolare, cu procese ramificate care se conectează reciproc, se crede ca generează și propagă unde electrice lente [5, 33];

8. ICC-DMP, tipuri de celule găsite în plexul muscular profund. Aceste celule multipolare sunt asociate strâns cu fasciculele nervoase ale plexului muscular profund, se găsesc numai în intestinul subțire și se consideră a fi o versiune specializată a ICC-IM. ICC-IM și ICC-DMP sunt puternic inervate de neuronii motori excitatori și de neuronii motori inhibitori [32];

9. ICC-SM și ICC-SMP, celule găsite în submucosa și plexul submucos la interfața dintre țesutul conjunctiv submucos și cel mai profund strat muscular circular. Aceste celule formează o rețea laxă între ele. ICC-SM localizate în pilor și ICC-SMP în intestinul gros [33];

10. ICC-SS, sunt tipuri de celule găsite în subseroasă [33].

Aceste celule generează impulsuri electrice cu diversă frecvență:

- în esofag – 6-8 cicluri pe minut;
- în stomac – 2-4 cicluri pe minut;
- în duoden – 10 -12 cicluri pe minut;
- în jejun – 9-12 cicluri pe minut;
- în colon – 3-8 cicluri pe minut;

Celulele interstițiale Cajal, dețin un rol critic în generarea și propagarea undelor electrice lente, care

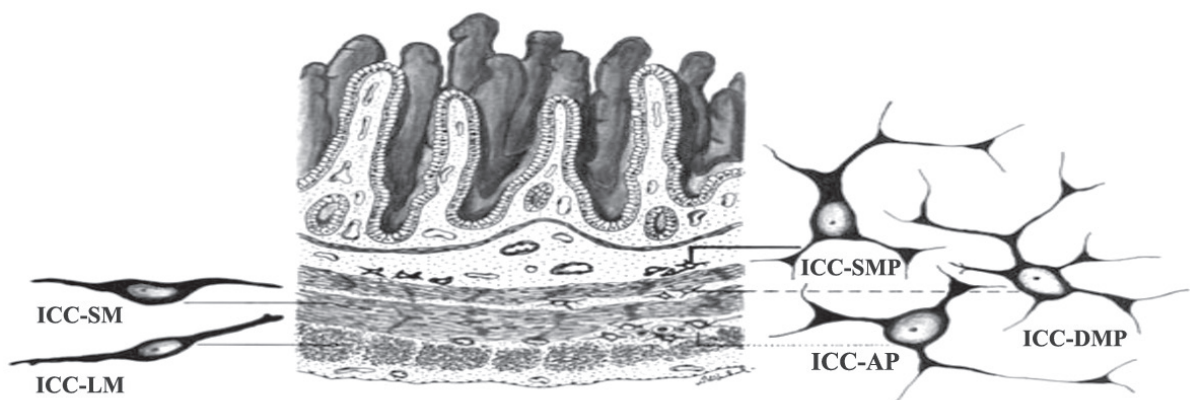


Fig. 1. Distribuția celulelor interstițiale Cajal în peretele intestinal [25].

reglementează activitatea contractilă a musculaturii netede a TGI, precum și în medierea neurotransmisi-ei de la neuronii motorii enterici celulelor musculare netede [28]. Amplitudinea undelor lente este sub controlul factorilor locali, precum distensia (provocată de bolul alimentar din lumen) și stimularea chimică intraluminală [5].

Localizarea și distribuția ICC în diferite țesuturi și organe

În ultimele 2 decenii, mai mulți savanți s-au interesat dacă sunt sau nu ICC prezente în afara tractului gastro-intestinal. Studiile demonstrează identificarea celulelor interstițiale particulare asemănătoare ICC în alte țesuturi, fiind denumite celule Cajal-like (ICLC) sau Telocite [22]: tractul urinar superior și inferior [17], mușchiul detrusor al vezicii urinare [29], vasele de sânge, pancreas, organele de reproducere masculine și feminine [22], glanda mamară, placentă, în cord și în intestin [22]. Aceste celule nu dețin receptorul C-kit, dar exprimă receptorul neurokinin-1 și pentru

peptidul vasoactiv intestinal (VIP) [1]. Există teorii precum că telocitele joacă un rol esențial în dezvoltarea embrionară a cordului și participă în crearea aspectului tridimensional al inimii, și în compactarea trabeculelor cardiace[1].

ICLC sunt similare cu ICC doar aparent, prin microscopia electronică și culturi de celule au evidențiat caracteristici deosebit de specifice ale ICLC, permițând diferențierea de ICC tipice, precum și de alte celule interstițiale [22]. În figura nr. 2. este demonstrată caracteristicile morfologice a acestor celule, prezintă 2-5 prelungiri de la nivelul corpului celular, care sunt foarte subțiri (mai puțin de 0,2 microni), foarte lungi (zeci de sute de microni), cu aspect moniliform (multiple dilatări de-a lungul) și caveole [6].

Lista de organe raportate ce conțin ICC (identificate prin imunohistochimie și microscopie electronică) este mereu în creștere și sunt necesare studii suplimentare pentru a defini identitatea și rolul lor fiziopatologic.

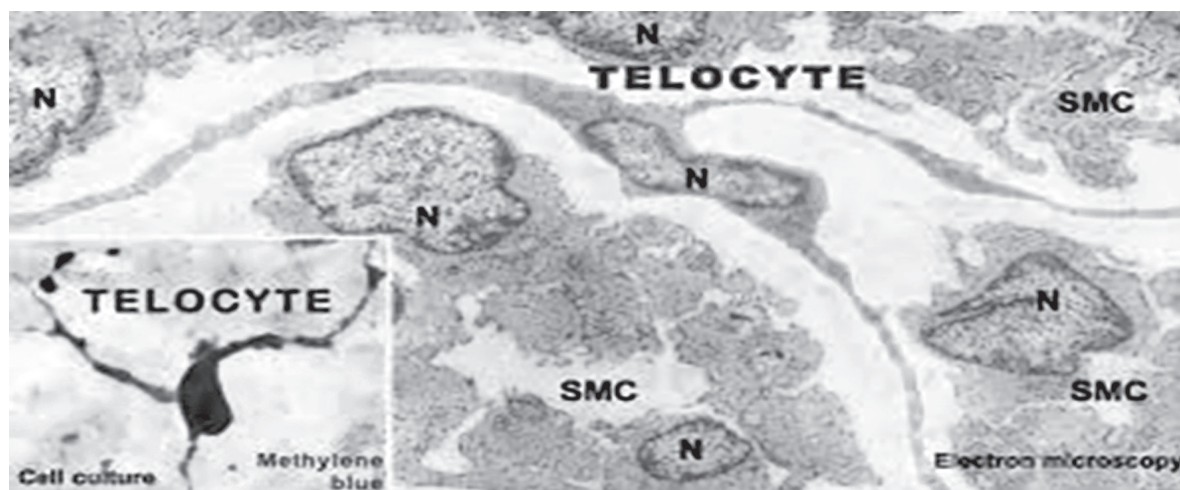


Fig. 2. Imaginea colorată prin EM digital a unui telocite în miometrul șobolanului: telocit (albastru), SMCs (Sienna-maro); N=nucleu. Observați un telocit cu cel puțin trei prelungiri, moniliforme, înconjurat de mai multe „mărgeli” de-a lungul telopodelor care înconjoară mănunchiuri de celule musculare netede tăiate transversal [6].

Analiza studiilor privind afectarea ICC și implicațiile lor clinice

Anormalitatea ICC în dereglările motilității intestinale

Celulele interstițiale Cajal (ICC) joacă un rol esențial în funcționarea normală a intestinului. Rezultatul analizei literaturii de specialitate, cu referințe la anomalitatea ICC, se observa în diverse patologii cu afecțiuni ale motilității GI, cum ar fi achalasia [33], pseudo-obstrucție intestinală [28, 33], constipație lent tranzit [19, 28], boala lui Crohn [23], inflamație [18], și gastropareza diabetică [26], precum și motilitatea intestinală modificată asociată cu îmbătrânirea [28], boala Hirschsprung [31], stenoza pilorică infantilă hipertrofică, gastropareza cu tulburări difuze de motilitate gastrică, constipația cu tranzit lent, tumorile GIST, sindromul ansei aferente (postgastrectomie), boala Chagas [28].

În boala Hirschsprung numărul de ICC este semnificativ mai mic. Absența sau prezența unui număr mic de celule imunoreactive c-Kit a fost de asemenea observată în stenoza pilorică infantilă hipertrofică. Acalazia este o tulburare a funcției sfincterului esofagian inferior (LOS), caracterizată prin tonusul ridicat al sfincterului și incapacitatea de a se relaxa [31]. Cazurile includ sindroame paraneoplazice și autoimunitatea, ocazional cu anticorpi pentru plexul Auerbach, însă multe cazuri sunt idiopatice. Ganglionii și pachetele nervoase sunt frecvent de dimensiuni reduse sau absente în ariile LOS și esofagul distal. Studiile ultrastructurale au menționat că ICC sunt modificate în această porțiune, precum și pierderea contactelor dintre ICC și nervi cu reducerea numărului de mitocondrii [31]. În sindromul autozomal-recesiv Allgrove (acalazia, addisonianism și alacrimia), ICC din porțiunea cardială a stomacului, în unele cazuri, sunt reduse [16].

Gastropareza cu tulburări difuze de motilitate gastrică, poate fi, de asemenea, legată de anomalia ICC. Funcțiile undelor lente sunt descrise ca fiind anormal atât în gastropareză, cât și în dispepsia funcțională. Examinarea unui stomac rezecat pentru parază severă, arată hipoganglionoză, displazie neuronală și ICC mienterice și intramusculare reduse [31].

Pseudo-obstrucția intestinală cronică idiopatică (CIOP) se prezintă cu simptome sugestive de obstrucție intestinală din cauza anomaliei de tranzit intestinal, cauzând morbiditate și mortalitate semnificativă [20]. Aceasta poate implica mici porțiuni sau întregul tract gastrointestinal. Simptome similare pot apărea în diverse tulburări multisistemice, de exemplu, în scleroza multiplă sau sclerodermie, dar multe cazuri sunt idiopatice. Mai multe studii au indicat că ICC sunt scăzute sau absente în unele CIOP idiopatice.

Există, de asemenea, un al doilea subgrup de pacienți cu CIOP, care prezintă modificări ale miocitelor și respective miopatii viscerale, cu ICC-AP absente în partea dilatată a megaduodenului. Pseudo-obstrucția intestinală cronică idiopatică poate apărea, de asemenea, în colon. Studiile electrofiziologice arată că acești pacienți prezintă ritmul undelor lente absent sau redus și ICC absente/scăzute [20, 31].

În constipația cu tranzit lent, care este considerată o tulburare similară, a fost demonstrată o scădere a volumului rețelei ICC a mușchiului longitudinal, plexului mienteric și al treimei interne a mușchiului circular la unele grupuri, dar alții nu au prezentat nicio anomalie [19].

Pacienții cu gastroenteropatie diabetică dezvoltă greață, vărsături, dureri abdominale, diaree și constipație asociate cu motilitatea anormală. Evaluarea biopsiei jejunale la un pacient simptomatic a demonstrat ICC reduse, deși mecanismul de deteriorare a celulelor n-a fost determinat. S-a sugerat că anume deteriorarea ICC în diabet zaharat poate reprezenta etiologia dismotilității care are loc în patologia respectivă [14].

ICC constituie punctul de plecare pentru tumorile GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors). Acestea corespund la aproximativ 2% dintre leziunile maligne ale tubului digestiv. Studiul genetic al acestor tumori a relevat mutații în complexul de gene responsabile de buna funcționare a căii kit. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de GIST sunt sporadice, transmiterea familială fiind constatată într-o proporție foarte mică. Prognosticul depinde de cât de bine a fost rezecată tumora (în cazul tumorilor GIST primare), de rata mitotică, dimensiune și metastaze [13, 33].

În sindromul ansei aferente, postgastrectomie, pacienții suferă de stază în ansa jejunală aferentă cu suprainfecție bacteriană ulterioară. Un raport de caz a demonstrat ICC c-kit+, reduse în zona plexului mienterical porțiunii afectate al intestinului subțire. Acest pacient a suferit mai multe operații anterioare și, probabil, a avut un oarecare grad de deteriorare a nervului vag [14].

În boala Chagas, în cazul în care infecția sistemului nervos enteric cu *Trypanosoma cruzi* poate duce la megacolon, se raportează scăderea ICC în colon [8].

Într-un model de ileus post-operator pe șoareci, cei care au suferit o rezecție a ileonului distal s-au dovedit a avea o rețea ICC perturbată în zona plexurilor ormuscular emienterice și profund, ceea ce sugerează că trauma chirurgicală a intestinului poate duce la pierderea temporară a funcției de pacemaker a ICC, secundară inflamației și activării macrofagelor [14].

În bolile inflamatorii intestinale, precum colita ulceroasă și boala Crohn, motilitatea intestinală este frecvent deranjată. Au fost observate anomalii

ultrastructurale ale ICC, cu acumulări de lizozomi secundari, vacuole goale și mari și lipide, care pot reprezenta daune secundare unei inflamații. De o posibilă importanță a fost constatarea unui număr crescut de macrofage în zona ICC-SMP, dar citokinele eliberate de către acestea ar putea duce la modificarea structurii și funcției de ICC, celulelor nervoase și musculare [23].

Relația ICC cu tumorile stromale gastrointestinale

Tumorile gastrointestinale stromale își au originea la nivelul celulei interstițiale descrisă de Cajal, celulă pacemaker - intestinal, care generează unde electrice lente și este dispusă intercalat între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv [12].

Considerate neoplazii maligne rare, deosebite din punct de vedere clinic și histopatologic. Această afecțiune atinge 5000 - 10000 cazuri/an (SUA), reprezentând 0,1 - 3% din tumorile gastrointestinale, respectiv peste 80% din neoplaziile gastrointestinale mezenchimale. Fiind mai des afectați bărbații cu vârstă de peste 40 de ani [12].

În 1983, Mazur și Clark introduc termenul de «GIST» (tumori gastrointestinale stromale), pentru grupul de tumori mezenchimale cu diferențiere nervoasă sau musculară [27].

În 1998, Hirota și al. a inițiat „era moleculară” a biologiei GIST cu lucrare sa revoluționară, a descoperit o protooncogenă responsabilă în mod specific de apariția tumorilor stromale gastrointestinale **gena „c-kat”**. Aceasta codifică producerea unei **proteine numită KIT**, care stimulează creșterea și multiplicarea celulară și îndepărtează celula de la calea apoptotică. În mod normal, gena este inactivă și este activată atunci când țesutul necesită producerea mai multor celule interstițiale ale lui Cajal [27].

O altă legătură etiologică s-a realizat între activarea **genei PDGFRA**, care codifică proteina omonimă, cu rol în multiplicare și diviziune. Majoritatea neoplaziilor de tip tumoră stromală gastrointestinală au una dintre aceste două mutații genetice – dar nu pe ambele odată [12, 27].

GISTs exprimă multipli biomarkeri în comun cu ICC, unele dintre acestea ca de exemplu Kit și Ano-1, s-au dovedit a fi markeri esențiali în diagnosticarea GIST [27]. Alți receptori comuni între ICC și GIST au evidențiat mecanismele biologice esențiale în dezvoltarea GIST. Unul din aceștia este ETV1, membru al familiei EST a factorilor de transcriere, care deține un rol principal în reglarea transcripției specifice al ICC și GIST, promovând astfel tumorigeneza și creșterea GIST. Aceste constatări evidențiază oportunități

terapeutice pentru inhibitorii biologici în GIST [27].

Majoritatea GIST fără mutații KIT/PDGFRα apar din modificările pierderii funcției complexului de succinat dehidrogenază (SDH), un complex enzimatic implicat în ciclul acidului citric și lanțul de transport al electronilor. GIST cu deficit de SDH se caracterizează prin câteva trăsături distincte de GIST-urile mutante KIT/PDGFRα: ele apar aproape exclusiv în stomac și prezintă fie morfologie epitelioidă sau mixtă [7]. Modelul lor de creștere se caracterizează printr-o arhitectură multilobulară sau plexiformă unică, cu aglomerații de celule tumorale separate de septale mușchilor netezi care facilitează recunoașterea acestora pe diapozițiile convenționale colorate HE [27].

Tumorile gastrointestinale stromale pot fi „silenzioase” până ating dimensiuni mari, se pot manifesta nespecific prin dureri abdominale, anemie și fatigabilitate, se pot prezenta ca o tumoră palpabilă (50-70%), sau se pot manifesta inițial printr-o complicație cu hemoragie digestivă superioară/hemoperitoneu - 25%, perforația tumorii, ocluzie intestinală sau icter obstructiv [4]. Simptomele acestei entități patologice sunt evidente clinic în 72% din cazuri, în funcție de localizarea tumorii (interesează cel mai frecvent stomacul - 50-70%, intestinul subțire - 20-30% și colonul - mai puțin de 10%), de ritmul de creștere și de diametrul tumoral (de la câțiva mm până la 40 cm) [4].

Ca și agresivitate, GIST sunt imprevizibile și principalul factor determinant este reprezentat de dimensiunea tumorii la momentul diagnosticului. Aceste cancere pot avea și o evoluție lentă, indolentă, dar și o leziune de dimensiuni mici poate metastaza în scurt timp. Majoritatea cazurilor de GIST apar în intervalul de vârstă 50-70 de ani, pot însă, să se dezvolte și la copii [12].

În stabilirea diagnosticului de GIST un rol important îl au investigațiile paraclinice, inclusiv examenele imagistice, totuși diagnosticul cert se pune în baza rezultatelor imunohistochemice.

Odată obținută, mostra de țesut afectat este analizată din mai multe perspective. GIST sunt foarte heterogene în privința histologiei și agresivității. Pot fi formațiuni cu caractere de benignitate, creștere lentă, asimptomatică și fără potențial de a invada organele din jur sau din contra, pot evalua rapid și produce metastaze la distanță. În afară de dimensiunea și prezentarea clinică, principalul criteriu pentru evaluarea agresivității tumorale este **rata mitotică**. Aceasta reprezintă viteza cu care celulele tumorale se divid – cu cât este mai lentă, cu atât tumora este mai puțin agresivă [27].

Tratamentul GIST este individualizat. Intervenția chirurgicală este terapia cu viză curativă. Deși stadializarea TNM detaliază evoluția tumorii, este esențială

„rezecabilitatea” cancerului, evaluată de către chirurg și dependentă de localizarea, poziționarea formațiunii, dimensiunea și diseminarea locoregională și la distanță, dar și de factori ce țin de pacient (vârstă, stare generală de sănătate) [12, 27].

GIST sunt neoplazii care necesită experiență din partea chirurgului, fiind foarte sensibile și friabile, iar riscul de diseminare intra-operatorie este mare.

O mare realizare a medicinei anitumorale este descoperirea terapiei țintite în GIST, cu **imatinib** [27]. Acesta este un inhibitor selectiv al moleculelor mici. Practic, imatinib țintește specific proteinele KIT și PDGFRFA și afectează capacitatea de diviziune a celulelor tumorale. Din tumorile tratate cu imatinib, circa 75% își micșorează dimensiunile cu jumătate. Tratamentul cu imatinib poate fi recomandat desinstător, la pacienții cu tumori nerezecabile. Acesta nu poate elimina în totalitate tumora, dar îi încetinește dezvoltarea și crește durata vieții acestor pacienți. Imatinib mai poate fi recomandat pacienților înainte sau după intervenția chirurgicală. Înainte de rezecție, medicamentul este utilizat pentru a reduce din dimensiunile tumorii și a ușura intervenția. Odată ce cancerul a fost rezecat, imatinib poate fi administrat pentru a ținti eventualele celule tumorale rămase, care nu pot fi văzute cu ochiul liber [27].

Un alt medicament recomandat pacienților cu GIST este și sunitinibul, substanță activă cu mecanism de acțiune similar imatinibului, este administrat pacienților la care ultimul este contraindicat [80].

Progresele recente ale cercetării au avansat în mod substanțial înțelegerea noastră privind biologia GIST și au arătat că GIST-urile care apar în virtutea diferitelor modificări genetice au de asemenea trăsături clinico-patologice diferite. Se speră că acest progres va duce la noi terapii, sporind progresul terapeutic și beneficiile de supraviețuire deja realizate cu inhibitorii KIT / PDGFRFA aprobați imatinib, sunitinib și regorafenib.

Bibliografia

1. Bobryshev Y.V. *Subset of cells immunopositive for neurokinin-1 receptor identified as arterial interstitial cells of Cajal in human large arteries*. Cell and tissue research, 2005, 321(1), p. 45-55.
2. Burnstock G., S. Lavin. *Interstitial cells of Cajal and purinergic signalling*. Autonomic Neuroscience, 2002, 97(1), p. 68-72. ISSN 1566-0702.
3. Christensen J., G.A. Rick, L.S. Lowe. *Distributions of interstitial cells of Cajal in stomach and colon of cat, dog, ferret, opossum, rat, guinea pig and rabbit*. Journal of the autonomic nervous system, 1992, 37(1), p. 47-56. ISSN 0165-1838.
4. Conklin J.L., S. Anuras. *Radiation-induced re-*

current intestinal pseudo-obstruction. American Journal of Gastroenterology, 1981, 75(6), p. 4-440. ISSN 0002-9270.

5. Cousins H. et al. *Electrical coupling between the myenteric interstitial cells of Cajal and adjacent muscle layers in the guinea-pig gastric antrum*. The Journal of physiology, 2003, 550(3), p. 829-844. ISSN 0022-3751.

6. Cretoiu Sanda M., M. Popescu Laurentiu. *Telocytes revisited*. The Journal of Biomolecular Concepts. 2014, p. 310-353. ISSN 1868-503X.

7. Doyle L.A. et al. *Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive genotype-phenotype correlation study*. Histopathology, 2012, 61(5), p. 9-801. ISSN 0309-0167. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04300.x

8. El Kacimi A., E. Pauliac-Vaujour, J.I. Eymery. *Flexible Capacitive Piezoelectric Sensor with Vertically Aligned Ultralong GaN Wires*. ACS applied materials & interfaces, 2018, 10(5), p. 4794-4800.

9. Epperson A. et al. *Molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2000, 279(2), p. 529-539. ISSN 1522-1563.

10. Fausone-Pellegrini M.S. et al. *Morphology of the interstitial cells of Cajal of the human ileum from foetal to neonatal life*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2007, 11(3), p. 482-494. ISSN 1582-1838.

11. Fausone-Pellegrini M.S. *Interstitial cells of Cajal: once negligible players, now blazing protagonists*. Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia, 2005, 110(1), p. 11-31. ISSN 1122-6714.

12. Ferdohleb Alexandru. *Evaluation of surgical treatment and postoperative remote results of patients with postoperative biliary strictures*. Moldovan Journal of Arta Medica, 2016, 1(58), p. 4-10.

13. Garcia-Lopez P. et al. *Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal*. Brain Res Rev, 2009, 61(2), p. 69-154.

14. He C.L. et al. *Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes*. Gastroenterology, 2001, 121(2), p. 427-34. ISSN 0016-5085.

15. Hotineanu V. et al. *Stimularea artificială a motilității tractului gastrointestinal cu nanoparticule semiconductoare*. Moldovan Journal of Health Sciences. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2016, 1(50), p. 132-136. ISSN 1857-0011.

16. Karaman Ilić M. *Povoljni učinak vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buložnom epidermolizom*. Anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno. Sveučilište u Zagrebu. 2011, p. 1-113.

17. Lang R., M. Klemm. *Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2005, 9(3), p. 543-556. ISSN 1582-1838.

18. Lu G. et al. *Inflammation modulates in vitro colonic myoelectric and contractile activity and interstitial cells of Cajal*. American Journal of Physiology-Gastroin-

testinal and Liver Physiology, 1997, 273(6), p. 1233-1245. ISSN 1522-1547.

19. Lyford G. et al. *Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation*. Gut, 2002, 51(4), p. 496-501. ISSN 0017-5749.

20. Muñoz M.T., J.A. Solís Herruzo. *Pseudo-obstrucción intestinal crónica*. The Journal of Revista Española de Enfermedades Digestivas, 2007, 99, p. 100-111. ISSN 1130-0108.

21. Pasternak A. et al. *Interstitial cells of Cajal - systematic review*. Folia Morphol (Warsz), 2016, 75(3), p. 281-286. ISSN 1644-3284.

22. Popescu L., M.S. Fausone-Pellegrini. *TELOCYTES—a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2010, 14(4), p. 729-740. ISSN 1582-1838.

23. Porcher C. et al. *Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestine of patients with Crohn's disease*. The American journal of gastroenterology, 2002, 97(1), p. 118-125. ISSN 0002-9270.

24. Radenkovic G., D. Radenkovic, A. Velickov. *Development of interstitial cells of Cajal in the human digestive tract as the result of reciprocal induction of mesenchymal and neural crest cells*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2018, 22(2), p. 778-785. ISSN 1582-1838.

25. Radenković G., I. Nikolić, V. Todorović. *Interstitial cells of Cajal—pacemakers of the intestinal musculature*. FU Med Biology, 2005, 12(1), p. 1-5.

26. Ro S. et al. *A model to study the phenotypic*

changes of interstitial cells of Cajal in gastrointestinal diseases. Gastroenterology, 2010, 138(3), p. 78-1068.e1-2. ISSN 0016-5085.

27. Schaefer I.M., A. Marino-Enriquez, J.A. Fletcher. *What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor?* Adv Anatomy Pathology, 2017, 24(5), p. 259-267. ISSN 1072-4109. doi: 10.1097/pap.000000000000158.

28. Scurtu A. *Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric*. Boli interne. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. 2016, p. 1-153. CZU 616.329-002-008.9.

29. Sergeant G.P. et al. *Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra*. The Journal of Physiology, 2000, 526(2), p. 359-366. ISSN 0022-3751.

30. Sohal G., M. Ali, F. Farooqui. *A second source of precursor cells for the developing enteric nervous system and interstitial cells of Cajal*. International journal of developmental neuroscience, 2002, 20(8), p. 619-626. ISSN 0736-5748.

31. Streutker C. et al. *Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders*. Histopathology, 2007, 50(2), p. 176-189. ISSN 0309-0167.

32. Wang X.Y., K.M. Sanders, S.M. Ward. *Intimate relationship between interstitial cells of Cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine*. Cell and tissue research, 1999, 295(2), p. 247-256. ISSN 0302-766X.

33. Zhou J., M.D. O'Connor, V. Ho. *The Potential for Gut Organoid Derived Interstitial Cells of Cajal in Replacement Therapy*. Internacional Journal Mol Sci., 2017, 18(10). ISSN 1422-0067. doi: 10.3390/ijms18102059.